

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

322

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Henri MICHEL**

Né le 16 juin 1914, à Basse-Indre (Loire-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 18 NOV 1942 194

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DES DIPHTÉRIES GRAVES

PAR L'EXTRAIT CORTICO-SURRÉNAL

A HAUTES DOSES

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1942



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri MICHEL

Né le 16 juin 1914, à Basse-Indre (Loire-Inférieure)

*Présentée et soutenue publiquement le ..... 194*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DES DIPHTÉRIES GRAVES

PAR L'EXTRAIT CORTICO-SURRÉNAL

A HAUTES DOSES

*Président : M. CATHALA, Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1942

I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                |                   |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                                 | ROUVIÈRE.         |
| Physiologie .....                                              | Léon BINET.       |
| Physique médicale .....                                        | STROHL.           |
| Chimie médicale .....                                          | POLONOVSKI.       |
| Bactériologie .....                                            | GASTINEL.         |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....             | BRUMPT.           |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                    | BAUDOUIN.         |
| Pathologie médicale .....                                      | N...              |
| Pathologie chirurgicale .....                                  | QUÉNU.            |
| Anatomie pathologique .....                                    | LEROUX.           |
| Histologie .....                                               | CHAMPY.           |
| Pharmacologie et matière médicale .....                        | TIFFENEAU.        |
| Thérapeutique .....                                            | AUBERTIN.         |
| Hygiène et médecine préventive .....                           | TANON.            |
| Médecine légale .....                                          | DUVOIR.           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....               | N...              |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                     | Henri BENARD.     |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                 | CHIRAY.           |
|                                                                | ABRAMI.           |
|                                                                | FIESSINGER.       |
| Clinique médicale .....                                        | HARVIER.          |
|                                                                | PASTEUR-VALLÉRY-  |
|                                                                | RADOT.            |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....               | CATHALA.          |
| Clinique des maladies des enfants .....                        | Robert DEBRÉ.     |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | LAIGNEL-LAVASTINE |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....          | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                 | GUILLAIN.         |
| Clinique des maladies infectieuses .....                       | LEMIERRE.         |
|                                                                | CADENAT.          |
| Clinique chirurgicale .....                                    | GOSSET.           |
|                                                                | LENORMANT.        |
|                                                                | MONDOR.           |
| Clinique ophtalmologique .....                                 | VELTER.           |
| Clinique urologique .....                                      | CHEVASSU.         |
|                                                                | COUVELAIRE.       |
| Clinique d'accouchements .....                                 | LÉVY-SOLAL.       |
|                                                                | PORTES.           |
| Clinique gynécologique .....                                   | MOCQUOT.          |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....            | LEVEUF.           |
| Clinique thérapeutique médicale .....                          | LOEPER.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                        | LEMAITRE.         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                      | BROCQ.            |
| Clinique propédeutique .....                                   | M. VILLARET.      |
| Clinique de la tuberculose .....                               | TROISIER.         |
| Clinique chirurgicale orthopédique .....                       | MATHIEU.          |
| Clinique de cardiologie .....                                  | DONZELOT.         |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                              | Clovis VINCENT.   |
| Assistance médico-sociale .....                                | N...              |
|                                                                | DOGNON.           |
|                                                                | GIROUD.           |
|                                                                | HAZARD.           |
| Professeurs sans chaire .....                                  | JAYLE.            |
|                                                                | JOANNON.          |
|                                                                | OLIVIER.          |
|                                                                | VERNE.            |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.  
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.  
 BESANÇON (Justin).Hydrologie.  
 BONNET ..... Bactériologie.  
 BOULIN..... Pathologie médicale.  
 BROUET..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD.... Histologie.  
 CACHERA..... Pathologie médicale.  
 CORDIER..... Anatomie.  
 COSTE..... Pathologie médicale.  
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.  
 DELARUE ..... Anatomie pathologique.  
 DELAY ..... Pathologie médicale.  
 DEGREZ (H.)... Physique.  
 DESOILLE..... Médecine légale.  
 DIGONNET .... Obstétrique.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.  
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-  
 cale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GARCIN..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-  
 thologique.

### MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.  
 HAGUENAU... Pathologie médicale.  
 LACOMME..... Obstétrique.  
 LANTUÉJOUL . Obstétrique.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LENÈGRE ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY ... Pharmacologie.  
 MARCHAL .... Pathologie médicale.  
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.  
 PATEL ..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgical  
 RENARD..... Ophtalmologie.  
 RICHET..... Physiologie.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE ..... Pathologie médicale.  
 SUREAU..... Obstétrique.  
 TURPIN..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

### MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 GUÉNIOT..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.  
 HUGUENIN ..... Anatomie pathologique.

### MM.

LE LORIER..... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.  
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

# IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

## A TITRE PERMANENT

| MM.            |                    | MM.          |                        |
|----------------|--------------------|--------------|------------------------|
| ALAJOUANINE... | Clinique médicale. | BASSET ..... | Clinique chirurgicale. |
| BRULÉ .....    |                    | GATELLIER... |                        |
| CHABROL .....  |                    | de GAUDART   |                        |
| CHEVALLIER...  |                    | d'ALLAINES   |                        |
| LAROCHE Guy... |                    | MOULONG UET  |                        |
| LIAN .....     |                    | MOURE .....  |                        |
| MOREAU .....   |                    |              |                        |
| SÉZARY .....   |                    |              |                        |

| MM.          |                        |
|--------------|------------------------|
| ÉCALLE ..... | Clinique obstétricale. |
| VIGNES ..... |                        |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                        |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé .... | Education physique.  |
| LEDOUX-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| DECHAUME .....             | Stomatologie.        |
| N. ....                    | Puériculture.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES SŒURS

A MA MARRAINE

A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NANTES

*Stage :*

- M. LE PROFESSEUR FAVREUL : Chirurgie.  
M. LE PROFESSEUR PIQUARD : Médecine.

*Externat :*

- M. LE DOCTEUR CORMAN : Psychiatrie.  
M. LE PROFESSEUR PICHAT : Chirurgie.  
M. LE PROFESSEUR MIRAILLÉ.  
M. LE PROFESSEUR Y. BUREAU : Dermatologie.

*Internat :*

- M. LE PROFESSEUR F. F. ROBERT BUREAU (Pen-Bron) : Chirurgie infantile.  
M. LE PROFESSEUR SÉBILEAU : Médecine générale.  
M. LE PROFESSEUR BOCQUIEN.  
M. LE DOCTEUR GAUDIN : Chirurgie générale.  
M. LE DOCTEUR BIANCHI.  
M. LE DOCTEUR VIEL : Oto-rhino-laryngologie.  
M. LE DOCTEUR BARON.  
M. LE DOCTEUR REYT : Phtysiologie.  
M. LE DOCTEUR VÉRAN : Contagieux.  
M. LE DOCTEUR CHARBONNEL : Neurologie.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR BONNET-ROY

Médecin des Hôpitaux  
Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Michel

MONSIEUR LE DOCTEUR CLÉMENT-SIMON

Médecin-chef de l'Hôpital Saint-Lazare  
Dermatologiste de l'Hôpital Saint-Michel

*Dont je fus l'Interne pendant un an.  
Et qui me prodiguèrent les plus affectueux conseils.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVINA

Accoucheur des Hôpitaux  
Médecin-chef du Service de Maternité à l'Hôpital Saint-Louis

*Qui me fit faire mes premiers pas en  
Obstétrique.*

AU PROFESSEUR GRENET

*Qui nous inspira cette thèse, et grâce  
auquel nous avons pu recueillir ces quel-  
ques observations.*

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES DIPHTÉRIES GRAVES

PAR L'EXTRAIT CORTICO-SURRÉNAL  
A HAUTES DOSES

---

L'intoxication diphtérique, indépendamment des nombreuses complications qui peuvent en gréver l'évolution, peut réaliser un des tableaux cliniques les plus dramatiques qu'il soit possible d'observer : l'angine diphtérique maligne.

Très grave en elle-même, cette affection est plus sérieuse encore par l'extrême gravité de son évolution.

Aussi la thérapeutique la plus intensive doit-elle être mise en œuvre et même alors les échecs sont fréquents. (La multiplicité des traitements proposés met d'ailleurs en évidence l'incertitude qui règne à ce sujet tout au moins en ce qui concerne certains points de la thérapeutique.)

— Evidemment, l'accord est fait et est universel au sujet de la sérothérapie : doses de sérum, moment de son injection, voies de son introduction (et encore sur ce point quelques discussions pourraient-elles avoir lieu).

— L'accord existe aussi sur la nécessité des traitements cardiaques, rénaux, surrénaux. Chacun de ces traitements ayant une solide base pathogénique (et c'est justement au sujet de cette pathogénie que la discussion reste ouverte).

Mais l'accord est loin d'être fait sur la part qu'il convient d'accorder à chacune de ces bases. Et les partisans des théories bulbaires, pneumogastriques, cardiaques, surrénales de mettre bien en avant les armes qui s'accordent avec leurs conceptions pathogéniques.

Nous nous proposons ici, de montrer l'importance qui doit être accordée au traitement par l'extrait cortico-surrénal, mais et c'est le point essentiel, par l'extrait cortico-surrénal à hautes doses.

En effet, si l'extrait surrénal était employé depuis longtemps dans la diphtérie maligne, il ne semblait pas produire les effets qu'il avait pu faire espérer. Son emploi à très hautes doses permit d'obtenir des résultats inespérés dans des cas où l'apparition des signes de malignité avait fait porter un pronostic des plus sombre.

— Nous tracerons donc un tableau rapide de la diphtérie maligne et de son évolution en mettant en relief les signes de malignité.

— Puis nous relaterons quelques observations de malades :

— Nous mettrons en valeur l'existence dans leur cas de signes indiscutables de malignité.

— Après un bref appel pathogénique nous montrerons enfin, les résultats obtenus par l'extrait sur-rénal à hautes doses, dans quels cas et par quels procédés.

Qu'il s'agisse d'une diphtérie maligne d'emblée ou d'une diphtérie secondairement maligne, l'allure de l'affection est en général, suffisamment caractéristique pour ne laisser aucun doute sur sa nature et sur son effroyable gravité.

Il s'agit d'un enfant, amené souvent d'urgence, et dont l'aspect reflète dès le premier examen la sévérité de son atteinte :

— Abattu, prostré, indifférent à l'examen, il accuse :

— Une dysphagie intense.

— Un coryza bilatéral qui érode les narines et la lèvre supérieure et s'accompagne d'un jetage séro-sanglant et tel que l'on ne l'observe qu'ici.

— Une intense fétidité de l'haleine, qui frappe dès le premier abord et constitue un signe très important et de grosse valeur.

— A ces signes fonctionnels pénibles s'ajoutent les signes physiques connus :

Et nous n'insisterons pas sur la description désormais classique de l'état local :

— Gorge entièrement tapissée de fausses membranes boursouflées, d'aspect tomenteux, presque noires, tapissant toute la gorge, l'amygdale, le fonds du pharynx, la luette, l'amygdale du côté opposé.

— Muqueuse œdématiée saignant facilement, caractères qui joints à cette diffusion extrême, cette extension rapide des fausses membranes affirment la malignité de l'affection.

— Adénopathie enfin : constante, peut être prédominante d'un côté, mais en tout cas bilatérale, très volumineuse, légitimant les comparaisons classiques.

Mais c'est l'état général qui, outre les renseignements des plus précieux qu'il va nous fournir, traduit immédiatement de façon indiscutable l'importance de l'imprégnation toxique :

— Le faciès est d'une pâleur frappante, livide, plombé, souvent légèrement bouffi, avec une légère teinte cyanique des lèvres.

— L'albuminurie est massive, les troubles du fonctionnement rénal sont patents (remarquons que les signes de néphrite cependant font usuellement défaut).

— Les bruits du cœur sont sourds, lointains, le pouls est fréquent, parfois irrégulier. La tension basse.

— Le malade prostré, anéanti, présentant de temps à autre des phases d'agitation s'accompagnant d'angoisses.

— Le point majeur le plus important sur lequel nous insisterons est le suivant :

Dans un tel tableau quels sont les éléments qui peuvent nous permettre de porter une appréciation, d'étayer notre pronostic ?

— A vrai dire, les éléments que nous pouvons réunir sont plutôt des éléments péjoratifs. Nous les lierons en un faisceau, en un groupement de ce que nous appellerons les signes de malignité :

Certains arguments sont classiques :

— Le temps perdu dans l'installation de la sérothérapie, le laps de temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et l'injection sérique compromet toujours le pronostic.

— L'apparition d'une paralysie du voile précocce, du 3<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour est le signe d'alarme par excellence, celui que l'on cherche à dépister anxieusement.

— Quant au vomissement pour être en général plus tardif, il n'en revêt pas moins une telle importance qu'il convient de le rechercher dès les premiers jours, de même, il faut considérer comme sévère un état nauséeux net.

Mais à côté de ces signes majeurs certaines nuances cliniques revêtent un intérêt capital :

— La pâleur extrême, la teinte grisâtre, légèrement cyanique que prend le facies de l'enfant ;

— La torpeur extrême accompagnée de tendances syncopales, de douleurs abdominales ;

— Une tendance hémorragique même discrète sont de fâcheux pronostics. (On craindra l'apparition d'une épistaxis, on recherchera soigneusement l'existence de quelques suffusions sanguines, d'ecchymoses aux endroits des piqûres).

— Une épreuve du lacet positive.

— Un temps de saignement et coagulation montrant des troubles anormaux sont encore de fâcheux pronostics.

— L'état rénal avec en chef l'état de l'urée sanguine une azotémie dépassant 1 gramme serait pour les Lyonnais l'indice d'une mort prochaine.

— L'état cardio-vasculaire enfin :

— Une hypotension dont la chute s'accroît de jour en jour.

— Une tachycardie notable.

— Des troubles du rythme.

Insistons sur les procédés de laboratoire :

— Electrocardiogramme : outre les troubles du rythme, des troubles de la conductibilité,

Une atypie des complexes,  
sont des pronostics réservés.

— Examen de sang :

Hypoglycémie, hypocholestérolémie, hypophosphatémie, numération globulaire surtout : gravité extrême d'une leucocytose au-dessus de 15.000 (Grenet).

Tel est le tableau de la diphtérie maligne.

Tels sont rapidement groupés les éléments de malignité.

Il va sans dire que d'une part on observe jamais au complet en pratique courante ces divers signes d'alarme et d'autre part, ce n'est que la mise en observation rigoureuse qui va permettre en suivant

le malade de grouper certains de ces éléments péjoratifs.

Ainsi pourra-t-on dans une certaine mesure porter un pronostic en s'appuyant en outre :

Sur l'appréciation de l'action du traitement et sur la tendance évolutive de la diphtérie maligne.

Comment va en effet évoluer la diphtérie maligne ?

Il semble qu'on puisse déceler dans son évolution trois stades schématiques que l'on pourrait appeler les trois étapes de malignité de la diphtérie maligne.

Un premier stade réalise une diphtérie maligne foudroyante entraînant la mort du malade en quelques jours :

Par extension laryngo-trachéo-bronchique.

Par syndrome hémorragique.

Par syndrome ataxo-adynamique.

La fin est inéluctable malgré tous les efforts thérapeutiques.

Mais à côté de cette évolution rapidement mortelle s'observe une évolution plus particulière. Il s'agit de la 2<sup>e</sup> étape de malignité, du syndrome secondaire malin.

Il s'agit de sujets chez lesquels sous l'influence d'un traitement intensif apparaît une sédation transitoire.

Les signes locaux s'amendent, la gorge se déterge, l'adénopathie est souvent moins marquée.

A vrai dire, une lourde erreur pronostique consisterait sur ces seuls signes d'amélioration toute relative à augurer une évolution favorable car :

La sédation locale n'est ni franche ni complète et surtout un examen minutieux de l'état général montre que les signes d'intoxication ne cèdent qu'en partie : l'enfant reste pâle, asthénique, l'état local laisse encore à désirer.

Quelques jours s'écoulent pourtant et l'entourage reprend espoir, quant apparaît le grand signe de gravité, annonciateur du syndrome malin secondaire : une paralysie du voile.

Rapidement alors les signes d'intoxication réapparaissent au grand complet :

Signes cardio-vasculaires.

Troubles du rythme, galop, dilatation du cœur, gros foie.

Signes d'insuffisance surrénale :

Hypotension, asthénie extrême, vomissements.

Enfin, accidents graves, syncopes, paralysies extensives avec troubles bulbaires (15<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour). Il est alors inutile de se leurrer : au cours d'un mouvement d'un essai d'alimentation l'enfant s'affaisse, meurt en syncope.

Plus récemment, Grenet a insisté sur l'existence d'un syndrome malin tardif, troisième étape de malignité de cette diphtérie, d'un pronostic assez particulier.

Souvent d'ailleurs, il ne s'agit pas à proprement

parler d'une angine diphtérique maligne, mais de ces angines sévères, formes de transition entre la diphtérie maligne et la diphtérie commune sur lesquelles on insiste actuellement.

Dans les semaines qui suivent l'apparition de l'angine l'enfant a pu sembler guérir ou présenter vers le 20<sup>e</sup> au 35<sup>e</sup> jour une paralysie du voile, une pâleur subite, une anorexie rebelle, voire un vomissement isolé.

Suivant les cas, il est en convalescence banale ou surveillée.

Mais s'il vient de doubler le cap dangereux du syndrome secondaire, il n'est pas à l'abri d'accidents graves, toutes les évolutions étant possibles, depuis la mort subite, jusqu'à une guérison qui se produit on doit le dire dans les 9/10<sup>e</sup> des cas.

Il est cependant nécessaire pendant toute cette période imprécise de lutter contre l'intoxication, chaque jour qui s'écoule rapprochant l'enfant du cap dangereux que clôt schématiquement le 50<sup>e</sup> ou le 52<sup>e</sup> jour (Grenet).

Telles sont les diverses évolutions qui peuvent être réalisées au cours de la diphtérie maligne.

---

## PATHOGÉNIE

---

### BACTÉRIOLOGIE.

S'agit-il d'un bacille diphtérique spécial ? La variété morphologique semble secondaire, car si l'on décèle souvent un bacille long ou moyen, des diphtéries malignes caractérisées peuvent être à bacilles courts.

Deux facteurs apparaissent par contre essentiels :

— La virulence, ou aptitude à végéter *in vivo*, appréciée par inoculation à l'animal.

— Le pouvoir toxigène ou aptitude à sécréter la toxine.

Il n'y a d'ailleurs pas de parallélisme nécessaire entre la virulence et le pouvoir toxigène, ce qui souligne l'intérêt du pouvoir pathogène total ou essentiel.

Et cette notion du pouvoir pathogène du bacille offre une importance doctrinale telle qu'elle mérite d'être soulignée.

Une large part doit être faite également aux associations microbiennes, car, si dans une moitié

des cas, l'ensemencement sur sérum de bœuf coagulé permet au bout de 18, 24 heures, de retrouver le bacille diphtérique, dans l'autre moitié des cas, le bacille de Loeffler se développe associé.

— Souvent l'examen direct même montre la présence de cocci en chaînettes à la face profonde de la fausse membrane.

— Pour Marfan, l'association streptococcique n'est ni constante, ni nécessaire.

D'ailleurs, bien d'autres germes ont pu être décelés.

Enfin, on doit mettre en lumière :

— La faiblesse particulière de certains terrains.

— Et, peut-être, la notion de diphtéries séro-résistantes (car le sérum agit sur l'élément infectieux, sur les fausses membranes et non pas sur l'élément toxique).

Et en tous cas, le sérum n'agit pas sur la toxine fixée (Grenet).

Quant à la pathogénie du syndrome secondaire lui-même, elle se voit éclairée par de nombreuses théories :

#### THÉORIE NERVEUSE :

##### Théorie bulbaire :

Certains auteurs faisant rentrer la plupart des troubles, et en particulier les troubles cardiaques, dans le cadre des paralysies diphtériques, les dé-

crivent comme des paralysies bulbaires ou cardio-bulbaires.

De même, la théorie pneumogastrique rentre-t-elle dans le cadre des théories nerveuses.

#### THÉORIE CARDIAQUE :

Si pour certains beaucoup de troubles sont expliqués par une simple défaillance cardiaque, pour d'autres il faut faire intervenir une myocardite aiguë, ou mieux, la notion de l'imprégnation toxique du myocarde.

#### THÉORIE RÉNALE :

Pour d'autres, c'est l'insuffisance rénale aiguë qui donne avec son cortège, et qui serait responsable des troubles observés.

#### THÉORIE SURRÉNALE :

Nous insisterons ici sur la théorie surrénale, dont l'intérêt s'affirme :

- Par la clinique.
  - Par l'anatomie pathologique.
  - Par la thérapeutique.
-

## OBSERVATIONS

---

### Observation 1.

Enfant L... C., 10 ans.

*Antécédents :*

Non vacciné.

A reçu du sérum anti-pneumo.

Pneumonie, rougeole, coqueluche.

Le 26 février 1942. — Enfant malade depuis 5 jours, angine à fausses membranes, n'a pas reçu de sérum ;

A son arrivée dans le service ; tableau de diphtérie maligne.

S. F. : Jetage avec érosions du nez et de la lèvre supérieure, fétidité de l'haleine frappant dès le premier abord.

Localement : Œdème de toute la gorge, adénopathie importante donnant l'aspect proconsulaire classique ; fausses membranes tapissant largement les amygdales, la luette, le fonds du pharynx d'un gris noirâtre, traduisant leur tendance hémorragique, épaisses, envahissantes.

S. G. : L'enfant vomit ; il est fatigué.

A l'examen : Les bruits du cœur sont bien frappés, la tension 11 1/2-7, le foie normal, les réflexes normaux.

Légères traces d'albumine dans les urines.

En somme, l'aspect est celui d'une diphtérie grave, ou plus exactement, aggravée par manque de sérum.

La numération globulaire est pratiquée, elle montre :

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| G. R. ....      | 3.640.000 |
| G. B. ....      | 16.000    |
| Neutros ....    | 71        |
| Lymphos ....    | 15        |
| Monos ....      | 5         |
| Métamyélos .... | 6         |

Le chiffre de l'urée sanguine est de 0,45.

L'enfant reçoit ce jour 60.000 unités de sérum.

Le 28 février 1942. — L'aspect est un peu meilleur, localement un peu d'amélioration.

L'albuminurie a augmenté dans les urines.

Pas de signe de paralysie du voile.

Le 3 mars 1942. — L'amélioration continue.

Les fausses membranes régressent de plus en plus chaque jour, la gorge est presque complètement nettoyée, les bruits du cœur sont bien frappés, la tension est normale, plus d'albumine dans les urines.

L'enfant reçoit ce jour 60.000 unités, ce qui fait 120.000 avec les 60.000 reçues le 28.

Le 5 mars 1942. — L'enfant présente depuis l'avant-veille quelques vomissements, le cœur est régulier, mais les bruits sont un peu assourdis.

Localement quelques fausses membranes encore sur les amygdales mais peu de chose.

Foie normal, aucun signe de paralysie du voile.

Le 6 mars 1942. — Mais ce jour apparaît du nasonnement, les aliments refluent par le nez ; les vomissements persistent, l'enfant est pâle, sa tension a 7-2, quelques traces d'albumine réapparaissent dans les urines, l'urée est à 1 gr. 15.

Le 7 mars 1942. — L'enfant vomit toujours, le malaise

s'accroît, la tension artérielle est à 7 de maximum, la minima est imprenable.

Le 13 mars 1942. — Les troubles locaux persistent, du côté cardio-vasculaire l'auscultation du cœur permet d'entendre un raccourcissement du petit silence, cependant qu'une longue auscultation fait entendre deux irrégularités, deux systoles différentes, le pouls est à 100.

Le 16 mars 1942. — L'enfant est peut-être plus pâle, plus fatigué, il nasonne toujours, il vomit ; cœur : tous les 10 battements environ un arrêt suivi d'un bruit rapide, atypique ; urée : 1 gr. 30.

Le 23 mars 1942. — Toujours extra-systoles, ce jour des troubles oculaires apparaissent, paralysie de l'accommodation, l'enfant se plaint de troubles de la vue.

Il est très fatigué, une éruption apparaît : rougeurs (avec intervalles de peau saine) à la face ; avec quelques éléments sur le tronc et les membres.

Du 26 au 31 l'enfant est dyspnéique ; il tousse ; à l'auscultation : râles diffus dans les deux champs pulmonaires, toujours fatigué ; tension basse ; accès de cyanose avec mouvements convulsifs, urée 0,40.

Le 4 mars 1942. — Un mieux sensible apparaît subitement ; pour la 1<sup>re</sup> fois, au cours de l'examen, l'enfant s'assied et reste assis sans vertiges ni pâleur (pendant toute la durée de l'examen).

Aréflexie, pas de paralysie des membres inférieurs ; les paralysies du voile, les paralysies oculaires s'améliorent.

La tension est remontée à 12-8.

A partir de ce jour l'amélioration continue avec une rapidité extrême, les troubles locaux disparaissent peu à peu, l'enfant se recoloré, l'appétit, les forces reviennent, la guérison définitive s'établit.

En somme, il s'agit d'une diphétrie grave avec syndrome secondaire malin traitée par la strychnine et l'acétate de désoxycorticostérone à hautes doses.

Avec guérison rapide vers le 40<sup>e</sup> jour.

*Quel a été en effet le traitement ?*

Tous les jours du 26 février au 1<sup>er</sup> mars l'enfant a reçu des doses journalières d'acétate de désoxycorticostérone allant de 2 mgr. à 12 mgr. et de strychnine allant de 4 à 20 mgr.

Du 10 mars au 27 mars des doses de syncortyl allant de 20 mgr. à 30 mgr. et des doses de strychnine allant de 20 à 45 mgr.

Puis à partir du 28 mars, doses décroissantes de ces médicaments jusqu'aux doses journalières de 5 mgr. Il va s'en dire que les autres thérapeutiques : pulmonaire, cardiaque, rénale, etc... ont été loin d'être négligées.

## Observation 2.

Enfant : L... G., 7 ans.

Entré dans le service le 24 septembre 1942, présentant un tableau net de diphtérie maligne.

Enfant d'une pâleur extrême, presque plombé, asthénisé, avec de nombreuses crises d'agitation.

Localement : La gorge est envahie par des fausses membranes étendues, très hémorragiques, adénopathie volumineuse. Jetage important. Urée sanguine à 1 gr. 43.

Albuminurie massive.

Tachycardie extrême.

Ecchymoses aux points de piqûres.

Un traitement énergique est entrepris :

Sérum à hautes doses, tonicardiaques et acétate de désoxycorticostérone : 10 mgr. par jour...

26 septembre à 15 h. 15, décès.

### Observation 3.

Enfant : C... Raymonde, 10 ans.

Entrée dans le service.

Le 9 juillet 1942, pour une diphtérie maligne.

Caractères habituels : 1° Altération de l'état général.

2° Signes fonctionnels pénibles.

3° Signes locaux importants :

Fausses membranes étendues. Très grosses adénopathie (Aspect proconsulaire).

Le 13 juillet 1942. — Les fausses membranes sont toujours très étendues mais l'adénopathie régresse.

Le 28 juillet. — L'enfant présente depuis une quinzaine de jours déjà un peu de reflux. Il nasonne. Les signes de malignité se réduisent à : Pâleur, albuminurie, quelques malaises.

Le 29 juillet. — Essai de lever l'enfant : un léger malaise. Etat satisfaisant, cœur normal, réflexes normaux. Guérison.

Le traitement a consisté en :

Strychnine, 2 mgr.

Acétate de désoxycorticostérone, 2 mgr. × 2 quotidien.

Adrénaline, X gouttes.

#### Observation 4.

Enfant : M... Antoinette, 6 ans.

Le 4 mars 1942. — Entre dans le service pour diphtérie grave.

Localement : l'auscultation des membranes très étendues recouvrant les deux amygdales. Adénopathie volumineuse.

Signes généraux moins alarmants.

Le 7 mars 1942. — D'ailleurs, le 7 mars, les signes généraux restent satisfaisants. Localement, la gorge se nettoie.

Le 28 mars 42. — Cependant, le 28, l'enfant, qui semblait fatiguée depuis quelques jours, présente des signes de paralysie du voile : nasonnement, reflux.

On note en outre :

Une areflexie rotulienne, achilléenne.

Du côté du cœur : un bruit de galop nettement diastolique.

Le foie est normal. Pas de vomissement.

Le 8 mai 1942. — Eruption morbilliforme très nette au niveau de la face, du cou.

Faciès larmoyant. Koplick.

T. A. 10/6 1/2.

Le 9 mai 1942. — L'enfant présente depuis 2 ou 3 jours des accès fréquents de cyanose, des accès de toux prolongés.

Ce jour à 4 h. 39, il présente une crise de toux d'une demi-heure. Puis un autre accès au cours duquel : mort (39<sup>e</sup> jour)

En somme, il s'agit d'une diphtérie grave d'emblée, suivie d'amélioration au cours de laquelle est survenue une paralysie au 25<sup>e</sup> jour puis une rougeole.

Le traitement consistait en doses quotidiennes de :

Strychnine, 5 mgr.  $\times$  3 et acétate de désoxycorticostérone, 15 mgr., puis 10 mgr. par jour.

### Observation 5.

Enfant : L... René, 8 ans.

*Antécédents* : Enfant vacciné, coqueluche, rougeole, scarlatine.

Entre dans le service pour diphtérie maligne. Aspect classique.

Le 31 septembre 1942. — Enfant pâle, asthénisé,

Urée sanguine : 0 gr. 10.

Une numération globulaire montre :

G. R..... 3.405.000

G. B..... 12.000

Le 29 octobre 1942. — Survient une paralysie du voile. Nasonnement. Reflux. Cœur normal. T. A. : 11/6 1/2.

Le 31 octobre 1942. — L'état général est très satisfaisant mais les signes de paralysie du voile sont très importants. Très gros nasonnement, reflux, abolition des réflexes pharyngien et nauséux.

Amélioration. Guérison.

Le traitement a consisté en Strychnine, 5 mgr. par jour, acétate de désoxycorticostérone, 2 mgr.  $\times$  2, puis 5 mgr.  $\times$  2.

### Observation 6.

Enfant : H... Ch., 5 ans 1/2.

Présente depuis le 24 avril, une angine à fausses membranes pour laquelle elle a reçu 24.000 unités.

Le 25 avril 1942. — Entre pour une angine ayant les caractères d'une angine à fausses membranes grave.

Mauvais état général.

*Point de piqure hémorragique.*

Ce jour elle a reçu en tout 70.000 unités.

Le 28 avril 1942. — Localement : amélioration.

Etat général satisfaisant.

Le chiffre d'urée sanguine est de 0,72.

Le 1<sup>er</sup> mai 1942. — Apparition du nasonnement.

Le 4 mai 1942. — Etat stationnaire tant du côté des signes généraux que du côté des signes locaux.

Le nasonnement est très accentué.

Petites escharres rouges aux points d'injections.

Le 9 mai 1942. — Altération de l'état général.

Pâleur. Albuminurie. Irrégularité cardiaque avec extrasystole survenant en salve.

Le 1<sup>er</sup> juin 1942. — Le nasonnement persiste. Pour la première fois aujourd'hui apparaît du reflux à plusieurs reprises. Pas de reflux nauséeux.

Le 13 juin 1942. — Apparition de troubles oculaires : strabisme interne surtout à droite. Diplopie. Troubles de l'accommodation.

Le 24 juin 1942. — Le nasonnement diminue.

Le 27 juin 1942. — Etat très satisfaisant. Le nasonnement a presque complètement disparu.

Le 9 juillet 1942. — Très bon état. Le strabisme a disparu. Réflexes rotuliens normaux. L'amélioration se poursuit. Guérison.

Le traitement a consisté outre le traitement habituel en acétate de désoxycorticostérone quotidien, 2 mgr., puis 5 mgr.

### Observation 7.

L... De St-M., 2 ans 1/2.

*Antécédents* : Diarrhée depuis le 15.

Depuis le 17, se plaint de la gorge, sa sœur a présenté une angine il y a 10 jours.

Le 19 juin 1942 est en pleine évolution de diphtérie maligne : fausses membranes volumineuses, prédominant à droite ; grosse adénopathie, altération de l'état général. L'enfant reçoit ce jour 60.000 unités.

Le 20 juin 1942. — Les fausses membranes ont tendance à s'étendre, l'haleine est fétide, l'adénopathie énorme. L'état général altéré ; le pouls est à 120, la tension artérielle 8-5 1/2.

Le 21 juin 1942. — La gorge se nettoie, le jetage persiste, l'albuminurie est à 2 gr.

Le 22 juin, il reste encore quelques fausses membranes, l'état général est très satisfaisant ; cependant l'albuminurie est à 7 grammes, urée : 0,65.

L'auscultation du cœur montre un allongement du grand silence.

Le 29 juin 1942. — L'enfant présente un petit malaise, il est pâle, fatigué, une paralysie du voile est apparue : la tension est basse, l'électrocardiogramme montre une dissociation auriculo-ventriculaire.

Le 30 juin 1942. — L'état général s'altère de plus en plus hypothygies, syncopes, la mort survient vers 4 h. 1/2.

Le traitement consistait en strychnine et syncortyl journaliers (2 à 4 mgr. par jour).

### Observation 8.

P... Ch., 9 ans.

*Antécédents* : Variole au début de 1942. Vacciné en 1938.

Rougeole, coqueluche.

5 juin 1942. — Depuis deux jours, tableau de diphtérie maligne, signes locaux et généraux habituels.

Le malade reçoit 80.000 unités, plus strychnine, plus syncortyl, 4 mgr.

8 juin 1942. — L'enfant est extrêmement fatigué, pâle, les lèvres fuligineuses.

La tension est à 9 1/2-6, les bruits du cœur assourdis avec un bruit de galop ;

Foie débordant les fausses côtes ; hémorragies aux points de piqûres.

9 juin 1942. — L'état est stationnaire, la gorge se nettoie, mais état général altéré.

Au cœur rythme à 3 temps par dédoublement du 2<sup>e</sup> bruit à la base, le pouls est à 64, la tension 8 1/2-5. L'enfant a vomi un peu.

11 juin 1942. — Le reflux est apparu.

L'enfant est très somnolent, n'a pas uriné.

Le cœur est dans le même état, la tension 8 1/2-5, le pouls à 56.

Le foie gros et douloureux déborde des fausses côtes de trois travers de doigt ; urée sanguine : 1,25.

11 juin 1942. — Mort dans un tableau de collapsus.

Le traitement avait consisté en :

Sérum dose totale, 110.000 unités.

Strychnine, acétate de désoxycorticostérone aux doses habituelles.

### Observation 9.

Enfant : T... Cl., 5 ans 1/2.

*Antécédents* : Rougeole, oreillons, coqueluche, n'a pas été vacciné.

Le 11 août 1942. — L'enfant présente une angine. L'examen par le médecin aurait été fait dans de très mauvaises conditions..., l'enfant ne reçoit pas de sérum.

Le 11 septembre 1942. — Tableau de diphtérie maligne.

Le 26 septembre 1942. — L'enfant présente un vomissement, puis présentera à intervalles réguliers, quelques vomissements les jours suivants jusqu'à l'apparition d'une paralysie du voile.

Puis les signes de malignité se précisent.

L'enfant présente en outre une polynévrite.

Sous l'influence du traitement : sérum et acétate de désoxycorticostérone quotidien (de 4 mgr. à 20 mgr.), l'amélioration se poursuit progressivement jusqu'à la guérison (54<sup>e</sup> jour).

### Observation 10.

*Observation d'une petite malade encore dans le service.*

Enfant L... Marcelle, vaccinée en 1941, entrée le 8 septembre 1942.

Grosses amygdales. Fausses membranes adhérentes. Fétidité de l'haleine. Adénopathie énorme. Jetage séreux T. A. 9/6. Cœur normal. Fausses membranes longues à se détacher.

Le 11 septembre 1942. — Hémorragies aux points de piqûres. Fausses membranes encore étendues.

Le 13 septembre 1942. — Enfant pâle. 1,15 d'urée dans le sang.

Le 14 septembre 1942. — Amélioration.

Le 21 septembre 1942. — Reflux. Urée 0,33.

Le 3 octobre 1942. — Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Nasonnement.

Bruit de galop. T. A. 10-7.

A reçu 100.000 unités de sérum en 2 fois, 20 mgr. d'acétate de désoxycorticostérone depuis le début chaque jour et 15 de strychnine. Acide ascorbique (3 comprimés par jour), Ouabaïne à partir du 3 octobre.

Actuellement au 35<sup>e</sup> jour : assez bon état général, peut espérer la guérison.

### Observation 11.

*Observation publiée à la Société de Pédiatrie  
par H. Grenet, M<sup>lle</sup> Gautheron et M. Depierre.*

Le petit L... Christian, 10 ans entre à l'hôpital le 26 février 1942.

Angine diphtérique sévère avec fausses membranes étendues et adhérentes. Muqueuses œdématiées. Jetage et adénopathie.

Vers le 8<sup>e</sup> jour apparition d'un syndrome malin. Hémorragies aux points de piqûres. Vomissements (noirâtres mêmes). Chute de tension : T. A. 7-0.

Albuminurie importante, azotémie 1,15, bruits du cœur assourdis, tracés électrocardiographiques, troubles, faible voltage.

Le 26 mars 1942. — Dissociation auriculo-ventriculaire,

onde P. à peine visible. Le petit malade a reçu 100.000 unités en 2 jours, 4 injections d'anatoxine et de l'acétate de désoxycorticostérone à doses progressives de 4 mgr. à 30 mgr., puis à doses décroissantes, il a été supprimé le 15 avril 1942.

La strychnine a été donnée également à doses décroissantes jusqu'à 45 mgr. Enfin on a donné de l'acide ascorbique, 150 mgr. Comme traitement complémentaire : ouabaine et pressyl.

L'amélioration a commencée le 30 mars 1942 et très rapidement l'enfant est entré en convalescence. Il jouait et s'asseyait sur son lit dès le 3 avril 1942.

L'enfant sort guéri le 26 avril.

Revu en excellent état le 2 mai 1942.

## CONCLUSION

---

La diphtérie maligne, sous la forme de diphtérie maligne d'emblée, ou de syndrome malin secondaire ou tardif, présente un caractère d'extrême gravité.

Cependant, l'introduction dans la thérapeutique de l'extrait cortico-surrénal à doses suffisantes modifie dans une large mesure le pronostic, au moins du syndrome malin secondaire.

En effet :

— Si dans les cas de syndrome malin tardif, le résultat est le moins démonstratif, puisque, nous l'avons vu, l'évolution normale, dans 9/10<sup>e</sup> des cas, se fait vers la guérison, rapidement, après une sorte de crise, et à une date assez précise allant du 45<sup>e</sup> au 52<sup>e</sup> jour.

— Si dans les diphtéries malignes d'emblée (dont la gravité est extrême) l'introduction d'extrait cortico-surrénal, s'il paraît donner des résultats médiocres (observations 2, 4, 7 et 8) semble cependant améliorer nettement le pronostic.

— Dans le syndrome malin secondaire, dont le tableau classique est nettement isolé et schématisé,

les observations que nous publions (1, 3, 5, 6, 9 et 11) semblent bien montrer qu'on puisse désormais espérer la guérison (par l'institution de ce traitement) dans de telles formes se présentant avec les caractères de malignité que nous avons précisés, entraînant presque toujours la mort.

Vu : le Président de la thèse,  
CATHALA.

Vu : le Doyen,  
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,  
Gilbert GIDEL.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- AJO (Corrado). — Recherche du pouvoir pathogène des bacilles diphtériques et diphtéroïdes isolés du naso-pharynx du malade.
- CASSIS (Adolphe). — Considérations pratiques sur les formes malignes de la diphtérie.
- DAPOT (Lucien). — Gravité de la diphtérie suivant le jour de l'injection sérique. Lyon, 1921.
- HOTTINGER (Von A.). — Uber die maligne, sogenamente toxische diphteria.
- POINSO (R.). — Diphtérie maligne. Paris, Masson, 1939.
- BRIATTE (Philippe). — Contribution à l'étude du rôle de l'azotémie dans les accidents de la diphtérie maligne.
- HO-TA-KHANG. — Contribution à l'étude pathogénique et thérapeutique des diphtéries malignes.
- LÉVY (Pierre Paul). — Le bacille diphtérique dans l'organisme et dans la société. Etude Epidémiologique, bactériologique et biologique.
- BERGSTRAUD (Von H.). — Uber der Klebs Löfflerschen Bazillus.
- CHRISTIANSEN (Max). — Le bacille de la diphtérie. Doin, Paris, 1923.
- CRÉZÉ (Jean). — Cocci antagoniste. Thèse 1939.
- CARRIÈRE (G.). — La diphtérie.

- VACCAREZZA. — La diphteria en el adulto sus complicaciones.
- LEBAS (Alfred-André). — Angine maligne. Angine diphtérique maligne avec hyper-azotémie terminée par la guérison. Thèse médicale, 1941.
- COZZOLINO (Vincenzo). — Trattato de la diphteria.
- BAYEUX (Raoul). — Diphtérie.
- LEROUBOULLET (P.) et BOULANGER-PILLET (G.). — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie. Paris, Baillière, 1928.
- CHAVANON (Paul). — Diphtérie.
- DEBRÉ (Robert). — Diphtérie.
- Leçon du Collège de France, Chaire de Médecine, 2<sup>e</sup> année.
- BRELET. — Traitement de la diphtérie.
- CHAVANON. — Traitement clinique de la diphtérie.
- DEBRÉ (Robert). — Traitement et prophylaxie de la diphtérie. Paris, Baillière, 1935.
- LOUKOVITCH (Mikailo). — Contribution à l'étude des troubles cardiaques de la diphtérie. Montpellier, 1925.
- COSTECALDE (Fernand). — Quelques remarques à propos de la strychnothérapie de la diphtérie maligne. Montpellier.
- BOURGUARD. — Les paralysies diphtériques très précoces graves.
- MATHIEU (René). — Les paralysies diphtériques étudiées au point de vue de la clinique et de la physiopathologie.
- ARDISSON (P.). — L'évolution dans le traitement des paralysies diphtériques graves.
- VENDEUVRE (Albert). — Contribution à l'étude de l'insuffisance surrénale. Lyon, thèse médicale, 1908-1909.

- SERGENT. — Etude clinique de l'insuffisance surrénale.
- FAIZAUD (Gabriel Jacques). — Contribution à l'étude de l'insuffisance surrénale aiguë (Type BROWN-SÉQUARD- SERBGENT et BERNARD). Paris, 1923.
- KEPINSKI (D.). — Les insuffisances surrénales atténuées et les directives actuelles de leur traitement. Toulouse, thèse médicale, 1939.
- GAUTHIER (Paul Charles). — Etude du diagnostic de l'insuffisance surrénale. Paris, Maloine, 1939.
- BARBEZIEUX (Jean). — Le soufre dans l'insuffisance surrénale. Traitement par le méthyl-propyl-thiophène-sulfonate de soude.
- GRENET. — Diphtérie. Congrès de Pédiatrie, 1938.
- HANAUT. — Angine diphtériques.
- SIGUIER. — Diphtérie maligne (S. D. Evolution).
- MARTIN (René). — L'angine diphtérique maligne et son traitement.
-

---

717. — Imprimerie Jouve et Cie, 15, rue Racine. Paris. — 10-42.

---





